

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

2012/2013

O CANCRO DA MAMA METASTIZADO É CURÁVEL? A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Vânia Alexandra Rodrigues Gomes

Orientador: Dr. Franklim Peixoto Marques

Porto 2013

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

2012/2013

**O CANCRO DA MAMA METASTIZADO É CURÁVEL?
A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO**

Vânia Alexandra Rodrigues Gomes¹

Orientador: Dr. Franklim Peixoto Marques²

¹aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, nº071001144.
vania.rodrigues.gomes@gmail.com

²Professor Auxiliar convidado do ICBAS

Assistente Hospitalar Graduado do CHP – HGSA

Porto 2013

RESUMO

O cancro da mama é a neoplasia mais frequente e a principal causa de morte por doença oncológica na mulher, correspondendo a 23% de todos os cancros.

Aproximadamente 5 a 10% das doentes com cancro da mama encontram-se metastizadas no momento do diagnóstico e 20 a 50% irão desenvolver metástases à distância, apesar dos avanços nas estratégias terapêuticas.

O tratamento do cancro da mama metastizado é um grande desafio, pois existem poucas terapêuticas padrão estabelecidas para a sua abordagem, principalmente após o tratamento de primeira linha.

A maioria dos cancros da mama metastizados é incurável, portanto os principais objetivos do tratamento são a palição dos sintomas e o prolongamento da sobrevida, com o menor número de efeitos secundários possível. No entanto, a melhoria da sobrevida alcançada com a introdução de novas terapêuticas sistémicas, e os resultados favoráveis

obtidos com a cirurgia e a radioterapia ao tumor primário e às metástases, têm sugerido a possibilidade de *cura*. De facto, numa fração de doentes com doença oligometastática, uma abordagem multidisciplinar agressiva, englobando o tratamento local da doença macroscópica e a terapêutica sistémica para a doença microscópica, pode ser potencialmente *curativa*.

Este artigo tem como objetivos a revisão sistemática da literatura científica mais relevante sobre o tratamento do cancro da mama metastizado, assim como a abordagem da possibilidade da sua *cura*. Para ilustrar este tema será apresentado um caso clínico de uma mulher de 67 anos que apresentou carcinomatose peritoneal por carcinoma da mama, 13 anos após o tratamento do tumor primário, e que está em remissão completa há mais de 5 anos.

PALAVRAS-CHAVE

Cancro da mama, metastizado, terapêutica sistémica, tratamento loco-regional, cura, oligometástases

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of cancer death among females, accounting for 23% of the total cancer cases.

Approximately 5–10% of breast cancer patients are metastatic at first diagnosis and 20–50% of patients will develop metastatic disease, in spite of advances in treatment strategies.

The treatment of metastatic breast cancer is a major challenge, since there are only a few proven standards of care in management of this disease, especially after the first-line therapy.

The majority of metastatic breast cancer is incurable and hence the main treatment goals are the palliation of symptoms and prolongation of survival, with the least possible side effects. However, the improved survival, achieved with the introduction of newer systemic therapies and the favorable results of surgery and radiotherapy to the primary tumor and distant metastases have suggested the possibility of a *cure*.

In fact, in a fraction of patients with oligometastatic disease, an aggressive multidisciplinary approach including both local treatment of macroscopic disease and systemic treatment of microscopic disease can be potentially *curative*.

This article aims to provide a systematic review of the most relevant scientific literature about metastatic breast cancer treatment, as well as addressing the possibility of *cure*. To illustrate this theme will be presented a case report of a 67 years old female, who presented with peritoneal carcinomatosis of breast carcinoma, 13 years after treatment of the primary tumor, and is in complete remission for more than 5 years.

KEYWORDS

Breast cancer, metastatic, systemic therapy, loco-regional therapy, cure, oligometastasis

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é a neoplasia mais frequente e a principal causa de morte por doença oncológica na mulher.¹ Cerca de 89% dos casos são diagnosticados a partir dos 40 anos² e a proporção entre homens e mulheres é de 1:150.³

Segundo a GLOBOCAN, em Portugal, no ano de 2008, foram diagnosticados 5333 novos casos e 1537 mulheres morreram por cancro da mama. A nível mundial, nesse mesmo ano, estimaram-se 1 380 000 novos casos (23% de todos os cancros) e 458 000 mortes.⁴ A incidência tem aumentado nas últimas décadas, porém a mortalidade está a diminuir, devido ao rastreio precoce e aos avanços na terapêutica.^{5,6}

Ao diagnóstico, apenas 5 a 10% das doentes apresenta metastização à distância, no entanto, um número significativo das doentes tratadas com intenção curativa, vem a desenvolver doença metastática (20 a 50%).^{7,8} A sobrevida média das doentes metastizadas é de 2-3 anos, variando de acordo com o subtipo histológico, molecular e extensão da metastização, tendo melhorado com as terapêuticas atuais.^{9,10}

O cancro da mama metastizado (CMM) define-se como a disseminação tumoral para além da mama, da parede

torácica e dos gânglios linfáticos regionais. A metastização pode ocorrer por via sanguínea, linfática, perineural ou por extensão direta através da parede torácica. Acomete, mais frequentemente o osso, o pulmão, o fígado e o cérebro.¹¹

No CMM o tratamento é essencialmente paliativo, à exceção de alguns casos de doença oligometastática, para os quais há esperança de *cura*.¹⁰

Este trabalho tem como objetivos a revisão sistemática da literatura científica mais relevante sobre o tratamento do cancro da mama metastizado e a abordagem da possibilidade da sua *cura*, sendo ilustrado com um caso clínico.

FATORES DE RISCO PARA CANCRO DA MAMA

Vários fatores de risco para o cancro da mama foram identificados, nomeadamente, a idade avançada, a exposição a hormonas endógenas (menarca precoce, nuliparidade, primeira gravidez e menopausa tardias) e exógenas (terapêutica hormonal de substituição), estilos de vida (dieta rica em gorduras e obesidade), doença benigna da mama e fatores ambientais (exposição a radiações ionizantes).¹¹ A história familiar de cancro da mama, particularmente em familiares de primeiro grau e com idade jovem ao diagnóstico é, igualmente, um

fator de risco reconhecido.¹¹ As mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 associam-se a cancro da mama e do ovário, sendo responsáveis por 5 a 10 % de todos os cancros da mama.¹¹ Estas mutações são herdadas de forma autossômica dominante, com penetrância variável, consequentemente o risco estimado de desenvolvimento de cancro da mama em portadoras varia de 26% a 85%.¹¹

FATORES DE PROGNÓSTICO

Os fatores que afetam o prognóstico do CMM incluem: o número de locais de metastização, carga tumoral, idade da doente, estado geral, intervalo livre de doença após tratamento inicial e a biologia do tumor - grau histológico, recetores de estrogénio (RE) e progesterona (RP) e o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).¹²

Os tumores com recetores hormonais (RH) positivos são mais propensos a metastatizar inicialmente para o osso, enquanto os tumores com RH negativos e/ou HER2 positivos têm maior probabilidade de disseminação para as vísceras. O tipo lobular, contrariamente ao dutal, está mais frequentemente associado a metástases serosas (pleura e peritoneu).¹¹

O prognóstico é mau, com uma taxa de sobrevida global (SG) aos 5 anos inferior a 20%.¹³

DIAGNÓSTICO

Os sintomas do CMM relacionam-se com a localização e extensão das metástases. A dor óssea, linfadenopatias, alterações cutâneas, tosse, dispneia ou fadiga são sintomas / sinais comuns, mas inespecíficos.¹¹ Perante suspeita clínica de CMM, a avaliação mínima deve incluir: uma história clínica e exame físico completo, hemograma com plaquetas, testes bioquímicos (função hepática, função renal, eletrólitos, cálcio, fosfatase alcalina, proteínas totais e albumina) e exames imagiológicos de tórax, abdómen e osso.^{7,9,14} Na maior parte dos casos, o raio-x de tórax, a ecografia abdominal e a cintilografia óssea são suficientes.⁹ A tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) do sistema nervoso central (SNC) devem ser realizadas apenas na presença de sintomas sugestivos do seu envolvimento, mesmo em doentes com CMM HER2 positivo ou triplo negativo, os dois subtipos associados a maior incidência de metástases cerebrais.^{7,9} A tomografia por emissão de positrões / tomografia computadorizada (PET-TC) está indicada

em situações específicas, como por exemplo, para a confirmação de uma possível doença oligometastática, quando há suspeita de recidiva não comprovada pelos exames iniciais ou lesões duvidosas em outros meios de imagem.^{7,15}

Sempre que possível, as lesões metastáticas devem ser confirmadas por biópsia, especialmente no caso de lesões isoladas. A biópsia é importante para a avaliação de marcadores preditivos relevantes para a decisão terapêutica (como os RH e o HER2) e pela probabilidade de alteração dos recetores ao longo do curso da doença.^{16,17}

ESTADIAMENTO

O estadiamento do cancro é fundamental, pois permite estimar o prognóstico e orientar a terapêutica. Usa-se o sistema de estadiamento TNM da *The American Joint Committee on Cancer*, (AJCC, 7ª edição, 2010), que classifica o tumor baseando-se no tipo de tumor primário (invasivo ou *in situ*), tamanho (T), presença ou ausência de envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (N) e presença ou ausência de metástases à distância (M). A combinação destas características define quatro estadios. O CMM corresponde ao estadio com pior prognóstico (estadio IV-qualquer T, qualquer N, M1).¹⁸

TRATAMENTO

O CMM é uma doença heterogênea, com uma multiplicidade de cenários clínicos, variando desde lesões metastáticas solitárias até ao envolvimento difuso de múltiplos órgãos,¹⁹ sendo essencial uma abordagem individualizada.

A maioria dos CMM é incurável, portanto os principais objetivos do tratamento são a palição dos sintomas, manutenção ou melhoria da qualidade de vida e o prolongamento da sobrevivência, com o menor número possível de efeitos secundários.^{16,19} Estes objetivos são geralmente obtidos com a terapia sistémica (hormonoterapia, quimioterapia ou terapêuticas dirigidas) e, em algumas circunstâncias, com o tratamento loco-regional (por exemplo, radioterapia para paliar a dor óssea).^{7,20}

A tabela 1 ilustra os fatores mais relevantes a ter em conta na decisão terapêutica.⁷

Tratamento loco-regional do tumor primário

A terapêutica sistémica é a base do tratamento das doentes com CMM, mesmo naquelas com tumor primário intacto.¹⁴ Geralmente, considera-se que o tratamento loco-regional não possui

Tabela 1: Fatores a considerar na avaliação do risco e decisão de tratamento do CMM*

Fatores relacionados com a doença	Fatores relacionados com a doente
Intervalo livre de doença	Preferências da doente
Terapêuticas prévias e resposta	Idade biológica
Fatores biológicos (RH, HER2)	Estado de menopausa
Carga tumoral (número e locais de metástases)	Comorbilidades e estado de performance
Necessidade de rápido controlo da doença/sintomas	Estado socioeconómico e fatores psicológicos
	Terapêuticas disponíveis no país da doente

*Adaptado de: Cardoso F, et al. *Annals of Oncology* 2012; 23 Suppl 7: vii11–vii19⁷

impacto sobre a sobrevida, estando reservado, unicamente, para o controlo local da doença, a fim de reduzir a sintomatologia.¹³ A cirurgia é um meio de palição das complicações locais como a hemorragia, dor ou ulceração.²¹ Em alternativa pode ser considerada a radioterapia.¹⁴ Várias publicações têm desafiado este paradigma. Estudos retrospectivos sugerem que a ressecção cirúrgica do tumor primário em doentes metastizadas é benéfica em termos de sobrevida (tabela 2).²¹⁻³⁰ Uma meta-análise recente, confirmou esses resultados e mostrou uma redução de 30% do risco de morte.²⁰

O benefício da remoção do tumor primário pode dever-se à redução da carga tumoral total, o que aumenta a eficácia das terapêuticas sistémicas.³¹ Segundo a teoria de Norton-Simon³² a efetividade da quimioterapia é proporcional à taxa de crescimento do

tumor, sendo esta mais rápida num tumor cujo tamanho foi reduzido. Além disso, pode ajudar a restaurar a imunidade, a tornar as metástases mais quimiossensíveis, a eliminar a disseminação de *stem cells* do tumor primário e a limitar o aparecimento de células quimiorresistentes.³¹

O estado das margens cirúrgicas é o principal fator de prognóstico. Quando se obtêm margens negativas a taxa de sobrevida é maior.²³

Existem vieses de seleção substanciais, em todos estes estudos, suscetíveis de confundir os resultados.¹³ O papel da radioterapia também não está bem definido devido às limitações inerentes à análise retrospectiva.¹³ Estudos randomizados estão em curso para confirmar o valor do tratamento loco-regional do tumor primário, avaliar a altura mais favorável para a sua realização e as melhores candidatas.¹³

Tabela 2: Estudos retrospectivos que avaliaram o papel da cirurgia ao tumor primário no CMM*

Autores	Período do estudo	Nº de doentes	Nº de doentes submetidos a cirurgia (%)	Sobrevida global		Valor de p
				Com Cirurgia	Sem cirurgia	
Khan et al. ²²	1990–1993	16023	9162 (57)	27,7– 31.8% (3 anos)	17,3% (3 anos)	<0.0001
Rapiti et al. ²³	1977–1996	300	127 (42)	27% (5 anos)	12% (5 anos)	0.0002
Fields et al. ²⁴	1996–2005	409	187 (46)	26,8 meses (média)	12,6 meses (media)	<0.0001
Gnerlich et al. ²⁵	1988–2003	9734	4578 (47)	36 meses (média)	21 meses (media)	<0.001
Cady et al. ²⁶	1970–2002	622	234 (38)	44% (3anos)	24% (3anos)	<0.0001
Blanchard et al. ²⁷	1973–1991	395	242 (61)	27,1 meses (média)	16,8 meses (média)	<0.0001
Bafford et al. ²¹	1998–2005	147	64 (41)	4,1anos (média)	2,4 anos (média)	0.003
McGuire et al. ²⁸	1990–2007	566	154 (27)	33% (5 anos)	20% (5anos)	0.0015
Ruiterkamp et al. ²⁹	1993–2004	728	288 (40)	24,5% (5 anos)	13,1% (5 anos)	<0.0001
Pérez- Fidalgo et al. ³⁰	1982–2005	208	123 (59)	40,4 meses (média)	24,3 meses (média)	<0.001
*Adaptado de: Khodari W et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Jan 28. pii: S1040-8428(12)00251-X ¹³						

Tratamento local das metástases

Embora o tratamento sistémico seja eficaz tanto para a doença macroscópica como microscópica, o tratamento local pode ser útil para paliar sintomas e até potencialmente curativo em casos de doença oligometastática.³³ Esta é caracterizada por uma ou poucas metástases, normalmente limitadas a um órgão. Nestes casos, o tratamento local, geralmente, é complementado por

tratamento sistémico para eliminar a doença microscópica.³³

Metástases pulmonares

Cerca de 10 a 25% das doentes com CMM apresentam envolvimento pulmonar isolado. Alguns estudos que avaliaram a metastasectomia pulmonar demonstraram uma sobrevida média de 32 a 96,9 meses e taxas de sobrevida aos 5 anos de 27 a 80%. Esses estudos sugeriram, igualmente, que as doentes

com metástases pulmonares solitárias, e com intervalo livre de doença longo, submetidas a metastasectomia radical obtêm melhores resultados.³³

Metástases hepáticas

A cirurgia de metástases hepáticas é uma modalidade de tratamento bem estudada e aceita em doentes com cancro colo-retal. O seu papel no cancro da mama é, contudo, muito menos reconhecido.³⁴ Contrariamente ao cancro colo-retal, o envolvimento hepático no cancro da mama é geralmente um evento tardio e difuso, tendo por isso, um pior prognóstico.³³ Cerca de metade das doentes com CMM apresentam metastização hepática durante o curso da doença, e cerca de 5 a 12% têm envolvimento hepático isolado. Os estudos realizados sobre metastasectomia hepática revelaram uma sobrevida média que variou de 15 a 63 meses e taxas de sobrevida aos 5 anos de 12 a 61%. Fatores como metástases hepáticas solitárias, reserva hepática normal e intervalo livre de doença longo antes da metastização à distância, predizem resultados clínicos mais favoráveis.³³

Outras terapêuticas locais incluem a ablação por radiofrequência, crioterapia, injeção percutânea de etanol, terapia intersticial por laser, infusão hepática

arterial, e quimioembolização transarterial. Todas estas terapêuticas estão melhor estudadas em doentes com oligometástases hepáticas de cancro colo-retal e em casos de carcinoma hepatocelular primário irresssecável. A utilização destas abordagens locais não cirúrgicas nas oligometástases hepáticas de cancro da mama tem sido limitada. Em geral, os resultados com os tratamentos não cirúrgicos são inferiores aos da metastasectomia hepática. A combinação das terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas pode ter utilidade em situações particulares.³³

A ablação por radiofrequência, uma das técnicas locais mais utilizadas, recorre a energia térmica para induzir necrose por coagulação das células tumorais. O controlo local eficaz pode ser alcançado em lesões solitárias, com diâmetro inferior a 3 cm. Na ausência de doença extra-hepática visceral, esta terapêutica proporciona taxas de sobrevida promissoras.^{35,36}

A maior parte das doentes submetidas a metastasectomia pulmonar desenvolve recorrência extra-pulmonar ou doença disseminada. Em contraste, nas ressecções hepáticas, a maioria das recidivas ocorre no fígado. As ressecções repetidas proporcionam resultados favoráveis em algumas doentes.³⁴

Metástases ósseas

No cancro da mama, o osso é o local mais frequente de metastização à distância, responsável por até 80% dos casos. O envolvimento ósseo está associado a um curso da doença mais indolente.³³ Cerca de 20% dos casos apresentam apenas metastização óssea.³³ A radioterapia é uma boa opção para a palição da dor óssea.^{9,33} Quando há fratura de um osso longo ou na sua iminência, o tratamento passa pela estabilização cirúrgica, normalmente seguida de radioterapia. Na ausência de um risco evidente de fratura, a radioterapia é a melhor opção.⁹ Na compressão medular sem défices neurológicos estabelecidos, a descompressão cirúrgica, se tecnicamente possível, é a primeira opção, seguida de consolidação com radioterapia. A ressecção cirúrgica agressiva pode ter benefício quando há envolvimento isolado.³³

Metástases cerebrais

As metástases cerebrais surgem em cerca de 10 a 16% dos casos, mas menos de 5% têm envolvimento cerebral isolado.³³ São mais frequentes nos subtipos HER2 positivo ou triplo negativo. No triplo negativo, o envolvimento cerebral, normalmente ocorre mais precocemente, ao longo do

curso da doença, e está associado a mau prognóstico, devido à ausência de controlo da doença extracraniana. No HER2 positivo, a disseminação cerebral tende a surgir mais tardiamente. Quando há resposta à terapêutica anti-HER2 e controlo da doença extracraniana, a sobrevida após o diagnóstico e tratamento local das metástases cerebrais, pode ser longa.⁹

A irradiação cerebral total (ICT) constituiu o tratamento padrão. Todavia, na abordagem de metástases cerebrais isoladas, a associação de ICT com a ressecção cirúrgica proporciona uma sobrevida média superior (28 meses *versus* 14 a 16 meses para as doentes tratadas apenas com ICT). Sempre que a ICT seja necessária, deve ser discutido com a doente, o risco de défices neurocognitivos.⁹

A radiocirurgia estereotáctica evita os efeitos tóxicos da ICT no SNC. Trata-se de uma alternativa viável para o tratamento de lesões cerebrais em locais de difícil abordagem cirúrgica, adjacentes a áreas nobres, ou para os casos de recorrência após ressecção cirúrgica ou ICT.³³

Para determinar o melhor tratamento para cada doente, é indispensável uma equipa multidisciplinar que inclua neurocirurgiões, radioterapeutas e

oncologistas médicos. O plano de tratamento pode englobar as três abordagens terapêuticas disponíveis.⁹

Em suma, os dados disponíveis demonstram resultados favoráveis num subgrupo de doentes submetidas a terapêutica local agressiva para a doença metastática. Os vieses de seleção e a natureza retrospectiva dos estudos não permitem a generalização dos resultados. O uso destas abordagens deve ser individualizada.³⁴

Hormonoterapia

Aproximadamente 75% das doentes com CMM apresentam RH positivos (recetores de estrogénio ou progesterona).³⁷ A hormonoterapia é o tratamento preferencial para estas doentes, mesmo na presença de doença visceral, exceto se existir: doença rapidamente progressiva, doença visceral extensa ou elevada suspeita de resistência à hormonoterapia, devendo nestes casos ser considerada a quimioterapia.^{7,9,11}

Os tumores RH positivos representam os subtipos luminal A e luminal B e têm um prognóstico melhor que os subtipos HER2 positivos e tipo basal.³⁸

A hormonoterapia apresenta um melhor perfil de toxicidade e pode até ser mais eficaz do que a quimioterapia, visto

que nos tumores com RH positivos, frequentemente, a resposta à quimioterapia é menor.^{38,39} A combinação de hormonoterapia com quimioterapia não mostrou benefício na sobrevida, pelo que não está recomendada. Contudo, a hormonoterapia de manutenção após quimioterapia pode ser uma opção razoável.⁹

A escolha do agente endócrino deve ser baseada no estado de menopausa, comorbilidades, terapêutica adjuvante prévia e perfil de segurança dos fármacos.⁷

Pré-menopausa

Nas mulheres em pré-menopausa, não submetidas a tratamento adjuvante com tamoxifeno ou que descontinuaram a terapêutica há mais de 12 meses, a combinação da ablação/supressão ovárica com tamoxifeno é a opção de escolha.^{7,38}

Os estudos demonstram que a terapêutica combinada com tamoxifeno e supressão ovárica é superior, em termos de sobrevida, a cada modalidade de tratamento isoladamente.^{11,38} Numa meta-análise de 4 estudos randomizados, levada a cabo por Klijn e colaboradores⁴⁰, a combinação de tamoxifeno com análogos da LHRH (hormona libertadora da hormona luteinizante) foi superior em termos de SG, taxa de resposta global

(TRG) e sobrevida livre de progressão (SLP) relativamente ao análogo da LHRH isoladamente. O tratamento combinado foi associado a uma taxa de resposta mais elevada (39% *versus* 30%), a redução significativa de 30% no risco de progressão, a redução de 22% na mortalidade aos 6,8 anos e a um aumento na SG média de 2 a 3 meses.⁴⁰

Outro estudo, que incluiu um grupo de controlo com tamoxifeno em monoterapia, também concluiu que a terapêutica combinada de buserelina (análogo da LHRH) com tamoxifeno mostrou maior taxa de resposta (TR), SLP e SG, do que cada fármaco isoladamente.⁴¹

Os agonistas LHRH evidenciam eficácia semelhante à ooforectomia cirúrgica ou irradiação ovárica na redução dos níveis de estrogénio.⁴²

Em alternativa ao tamoxifeno podem ser usados os inibidores da aromatase de terceira geração (IA) em associação com castração médica ou cirúrgica. Os IA bloqueiam a atividade da aromatase, inibindo a conversão periférica de androgénios em estrogénios.³⁸ Dividem-se em duas classes, com base na sua estrutura e mecanismo de ação.¹⁶ Os IA não esteroides, letrozol e anastrozol, ligam-se reversivelmente ao local ativo da enzima aromatase, enquanto o IA

esteroide, exemestano, liga-se irreversivelmente, sendo necessária nova síntese da enzima para a produção de estrogénio.¹⁶ Estes fármacos em monoterapia estão contraindicados nas mulheres pré-menopausa, pois não suprimem adequadamente a síntese de estrogénio pelo ovário, podendo inclusive induzir a sua produção.^{38,43}

Estudos de fase II demonstraram resultados promissores para os IA quando combinados com a supressão do ovário.^{43,44} Esta combinação é também usada para tratamento das mulheres que progridem em menos de 12 meses após terapêutica adjuvante com tamoxifeno.

Após supressão ovárica as linhas subsequentes de hormonoterapia são semelhantes às das mulheres pós-menopausa.⁷

Pós-menopausa

Com a evolução do tratamento do cancro da mama, tem havido um uso crescente de tamoxifeno e IA em contexto adjuvante, como tal uma proporção significativa de mulheres pós-menopáusicas com doença metastizada já terá recebido estes fármacos. Isto tem implicações na escolha do tratamento subsequente.¹⁶ A decisão baseia-se, muitas vezes, na experiência clínica do médico, comorbilidades e contraindi-

cações, por não existirem recomendações claras para a sequência ótima de tratamento.¹⁶

Nas doentes sem tratamento adjuvante prévio ou que descontinuaram a terapêutica há mais de 12 meses, os IA de 3ª geração constituem a terapêutica de primeira linha,^{14,16} pois têm eficácia superior ao tamoxifeno⁴⁵⁻⁴⁷ ou outras terapêuticas endócrinas.⁴⁸

Estes tratamentos têm diferentes mecanismos de ação e diferentes perfis de eventos adversos. Os IA aumentam a perda óssea e estão associados a mialgias e artralrias. O tamoxifeno, para além de funcionar como antagonista da ação do estrogénio ao nível da mama, apresenta efeitos agonistas parciais noutros locais, como o osso ou o útero.³⁸ O efeito agonista é prejudicial ao aumentar o risco de cancro do endométrio ou eventos tromboembólicos, mas é vantajoso na prevenção da desmineralização óssea.³⁸

O tamoxifeno continua a ser uma opção aceitável para tratamento de primeira linha, nomeadamente em subgrupos específicos de doentes que não toleram o tratamento com IA (mialgias ou artralrias), doentes com osteoporose de base e risco aumentado de fraturas, ou outras contraindicações para uso dos IA.⁴⁹

Quando se opta pelo tratamento com IA é necessária a monitorização da densidade óssea e suplementação com cálcio e vitamina D para minimizar a perda óssea.⁵⁰

O fulvestrant é um antagonista puro do recetor de estrogénio, ao qual se liga de forma competitiva, dessensibilizando-o. Não tem atividade agonista, ao contrário do tamoxifeno.⁵¹ O fulvestrant, na dose de 250 mg, mostrou ter atividade equivalente ao tamoxifeno como terapêutica de primeira linha para CMM.⁵² No estudo randomizado de fase II, FIRST, foi usada uma dose mais elevada que mostrou ser mais eficaz (fulvestrant 500 mg). Quando comparado com anastrozol, o grupo com fulvestrant obteve maior tempo para a progressão⁵³, porém, ainda são necessários mais estudos, antes de ser aceite como uma alternativa apropriada aos IA, para a terapêutica de primeira linha.⁴⁹

Tem sido levantada a hipótese de que a combinação de fulvestrant com IA poderia melhorar a eficácia e atrasar o desenvolvimento de resistência ao bloquear o recetor de estrogénio e inibir a aromatase.⁵⁴ Dois estudos compararam a terapêutica combinada *versus* anastrozol, em mulheres não tratadas previamente para CMM, apresentando resultados discordantes. No estudo FACT, a

combinação de fulvestrant com anastrozol não mostrou qualquer benefício clínico relativamente à terapêutica com anastrozol isoladamente.⁵⁵ Por outro lado, o estudo clínico S0226 SWOG demonstrou ganhos a nível da SLP e SG com a terapêutica combinada.⁵⁶

As doentes que recidivam em menos de 12 meses, após terminarem a hormonoterapia adjuvante, devem mudar de classe de agente, assim como as que progridem em tratamento para CMM.⁴⁹ De facto, nem todas obtêm resposta favorável com a hormonoterapia de primeira linha (resistência primária), e mesmo as que respondem, eventualmente, progridem (resistência adquirida). A evidência científica é escassa no que se refere à hormonoterapia de segunda linha, principalmente, em relação à melhor opção após progressão com IA.¹⁶

Após falha do tratamento com tamoxifeno, as opções são IA e o fulvestrant.⁵⁷

Quando ocorre progressão com IA de 3ª geração não esteroide, o tamoxifeno, ou IA esteroide são uma boa opção (os estudos sugerem ausência de resistência cruzada entre IA esteroides e não esteroides^{58,59}). O fulvestrant ou o acetato de megestrol (progestativo) são outras

alternativas possíveis.⁹ Os diferentes perfis de toxicidade e efeitos laterais, bem como a via de administração devem ser considerados na escolha do tratamento para cada doente.⁵⁷

Um mecanismo emergente de resistência à hormonoterapia está relacionado com a ativação da via de sinalização intracelular mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos).⁶⁰

Recentemente, o everolimus, inibidor mTOR, recebeu aprovação da FDA (*Food and Drug Administration*) e EMA (*European Medicines Agency*) com base nos resultados do estudo BOLERO-2, para o tratamento em combinação com exemestano, em mulheres elegíveis para hormonoterapia, após recorrência ou progressão com um IA não esteroide.⁶¹

Perante evidência de resistência endócrina ou doença visceral sintomática deve ser proposta quimioterapia^{7,14} Na ausência de benefício clínico, após 3 regimes de hormonoterapia consecutiva, deve ser considerada a quimioterapia.¹⁴

Tratamento dirigido ao HER 2

As terapêuticas dirigidas, especificamente concebidas para bloquear vias essenciais envolvidas no crescimento de células cancerígenas e metástases, conduziram a grandes avanços clínicos no tratamento do CMM.⁶² Cerca de 20%

dos câncros da mama apresentam amplificação ou sobre-expressão de HER2⁶³, um recetor transmembranar com atividade de tirosina-cinase.⁶⁴ Até à descoberta de terapêuticas dirigidas ao HER2, como o trastuzumab, este subtipo estava associado a doença mais agressiva e a pior prognóstico.⁶³⁻⁶⁵ O tratamento com agentes dirigidos ao HER2 conduziu a uma melhoria significativa dos resultados clínicos, incluindo a SG, alterando assim a história natural da doença.^{64,66} O efeito terapêutico da inibição da via de sinalização de HER2 restringe-se às células cancerígenas que expressam esse recetor, sem toxicidade para as células normais.⁶⁴

A positividade para o HER2 é expressa pelo resultado 3+ na coloração imuno-histoquímica (IHQ) para a proteína HER2 ou pela evidência de amplificação do gene HER2 por hibridização fluorescente *in situ* (FISH *ratio* > 2.2 ou > 6.0 cópias do gene HER2)⁶⁷. Ambos os critérios predizem a sensibilidade para a terapêutica dirigida ao HER2 e são usados para a seleção dos doentes elegíveis para essa terapêutica.^{67,68} Um resultado 2+ na IHQ deve ser confirmado por outra técnica.⁶⁷

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 murino humanizado recombinante⁶⁹ e está indicado para a

terapêutica de primeira linha das doentes com CMM HER2 positivo, quer como agente único quer em combinação com hormonoterapia ou quimioterapia.⁶³ O trastuzumab liga-se ao subdomínio IV do domínio extracelular do HER2 e exerce os seus efeitos anti-tumorais. Bloqueia a clivagem do HER2,⁷⁰ inibindo, assim, a sinalização mitogénica HER2 mediada ligando independente⁷¹ e estimula a citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos.⁷² Os estudos randomizados demonstraram benefício na associação de trastuzumab com agentes quimioterápicos como o paclitaxel (com ou sem carboplatina),⁷³⁻⁷⁵ docetaxel⁷⁴, vinorelbina⁷⁴ e capecitabina.^{76,77} O trastuzumab em monoterapia é, também, uma opção viável, particularmente em doentes com metástases limitadas (por exemplo, apenas metástases ósseas) e/ou assintomáticas^{78,79} ou em doentes idosas, cujo estado clínico não permita a associação com quimioterapia.⁶⁵ Em situações em que seja necessária uma resposta rápida, a terapêutica combinada é preferível.⁶⁵

O trastuzumab está associado a cardiotoxicidade, pelo que durante o tratamento, a função cardíaca deve ser monitorizada e a combinação com antraciclinas deve ser evitada, pelo risco aumentado de disfunção cardíaca.⁸⁰

Em junho de 2012 a FDA aprovou um novo agente dirigido, o pertuzumab, em combinação com trastuzumab e docetaxel para o tratamento de doentes com CMM HER2 positivo, não previamente tratadas com terapêutica dirigida ao HER2 ou quimioterapia.⁸¹ O pertuzumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, dirigido ao domínio de dimerização extracelular (subdomínio II) do HER2. Este agente bloqueia a heterodimerização, ligando dependente, do HER2 com outros membros da sua família, incluindo o HER1, HER3 e HER4.⁸² O pertuzumab e o trastuzumab ligam-se a epítomos diferentes do recetor HER2 e têm mecanismos de ação complementares.⁸² A aprovação foi baseada num estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado (CLEOPATRA), que demonstrou que a combinação de pertuzumab, trastuzumab e docetaxel, prolongou significativamente a SLP comparativamente com placebo mais trastuzumab e docetaxel, sem aumentar a toxicidade cardíaca.⁸² As doentes que receberam pertuzumab obtiveram uma melhoria estatisticamente significativa, de 6,1 meses, da SLP média em comparação com aquelas que receberam placebo. [hazard ratio: 0,62 (intervalo de confiança- 95%: 0,51-0,75), $p < 0,0001$].⁸²

Com base nestes resultados, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda esta combinação como tratamento preferencial, relativamente ao trastuzumab isolado.¹⁴

Após progressão da doença com regimes terapêuticos baseados em trastuzumab, existe evidência que suporta a continuação do bloqueio da via HER2.⁸³ Contudo, algumas questões ainda permanecem sem resposta, como a duração ótima da terapia anti-HER2⁸⁴ e a melhor opção de tratamento, na progressão com terapêutica combinada (trastuzumab e agente citotóxico). Não está claro se apenas deve ser mudado o agente citotóxico ou se o trastuzumab deve, igualmente, ser substituído por outro agente dirigido ao HER2 (por exemplo, lapatinib).⁸⁴

O lapatinib é um fármaco de toma oral e um potente inibidor seletivo e reversível dos domínios de tirosina-cinase do HER1 e do HER2.⁸⁵ Em vários estudos, a associação de lapatinib com capecitabina (anti-metabólito), mostrou ser ativa em doentes pré-tratadas com antraciclinas, taxanos e trastuzumab, com baixo risco de toxicidade cardíaca, sendo uma opção para a doença refratária ao trastuzumab.⁸⁶⁻⁸⁹ Dois destes estudos incluíram doentes com metástases cerebrais e demonstraram que esta

combinação apresenta a vantagem adicional de ter atividade contra a doença metastática a nível do SNC.^{88,89} Os efeitos secundários, mais frequentes, relacionados com o uso de lapatinib são a diarreia, náuseas, *rash* acneiforme e prurido.

Outra opção de segunda linha, aprovada em fevereiro de 2013, é o ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). Este conjugado anticorpo-fármaco combina a atividade anti-HER2 do trastuzumab com a atividade citotóxica do agente inibidor de microtúbulos, DM1 (derivado da maitansina).⁹⁰ Assim, a quimioterapia é direcionada para as células que sobre-expressam HER2, minimizando a exposição dos tecidos normais.⁹¹ O estudo fase III recém-publicado (EMILIA) demonstrou que o T-DM1 prolonga significativamente a SLP e SG e está associada a menor toxicidade, em comparação com a combinação de capecitabina mais lapatinib.⁹⁰

Evidência emergente sugere que a combinação de agentes dirigidos ao HER2 pode produzir efeito aditivo ou sinérgico, conduzindo a melhores resultados clínicos.⁶³ Alguns estudos suportam a combinação de trastuzumab quer com lapatinib^{92,93}, quer com pertuzumab.^{94,95}

Em doentes com CMM, HER2 positivo e RH positivos, candidatas a hormonoterapia, está recomendada a adição de trastuzumab ou lapatinib à terapêutica hormonal, tendo em conta os resultados favoráveis na SLP.^{96,97}

Agentes anti-angiogénicos

O bevacizumab, anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento do endotélio vascular, foi aprovado para o tratamento de primeira linha do CMM, tendo em conta os resultados positivos nos estudos iniciais. No entanto, os estudos subsequentes demonstraram que os benefícios eram moderados e limitados à SLP, sem melhoria da SG.⁹⁸ Por esta razão e também, pelo perfil de segurança desfavorável do bevacizumab, a FDA retirou a sua aprovação condicional, considerando que os seus benefícios não suplantavam os riscos. Na Europa, continua aprovado em combinação com paclitaxel ou capecitabina. O seu uso pode ser considerado em doentes criteriosamente selecionadas, com opções de tratamento limitadas, mas é fundamental ponderar os seus efeitos secundários, benefícios e custos.⁷

Quimioterapia

A quimioterapia é o pilar do tratamento do CMM. Está indicada para doentes com tumores com RH negativos,

metástases viscerais sintomáticas ou tumores com RH positivos refratários à hormonoterapia.¹⁴ O tratamento pode ser com monoterapia ou com poliquimioterapia. Alguns exemplos de regimes de poliquimioterapia incluem: o FAC/CAF (ciclofosfamida, doxorrubicina, fluorouracil), FEC (fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida), AC (doxorrubicina, ciclofosfamida); EC (epirrubicina, ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracil)¹⁴ A poliquimioterapia proporciona maiores taxas de resposta objetiva e tempo para progressão, porém à custa do aumento da toxicidade¹⁰ e com SG semelhante à terapia sequencial com agente único.⁹⁹⁻¹⁰¹ Assim, a terapêutica sequencial com agente único é a melhor opção para a maioria das doentes.¹¹ Reserva-se a poliquimioterapia para casos de doença mais agressiva ou envolvimento visceral extenso, particularmente em doentes mais jovens, que, normalmente têm melhor tolerância e menos comorbilidades.¹⁰ Nos triplos negativos que, geralmente, são mais quimiossensíveis, a poliquimioterapia também pode ser considerada.

O cancro da mama é um tumor quimiossensível, estando disponíveis diversos agentes quimioterápicos para o seu tratamento. As antraciclinas (por exemplo, doxorrubicina e epirrubicina) e

os taxanos (como o paclitaxel e docetaxel) são os mais efetivos, quer para a doença metastizada quer para a doença precoce.¹⁰² Com o uso crescente destas classes de fármacos em contexto de tratamento adjuvante ou neoadjuvante, a seleção da quimioterapia para a doença em estadio IV é cada vez mais influenciada por questões de toxicidade cumulativa e resistência.¹⁰³ A cardiotoxicidade cumulativa (antraciclinas) e a neuropatia (taxanos) podem limitar a duração da terapêutica ou impedir o retratamento com estas classes de fármacos, se utilizadas previamente.¹⁰²

Caso não tenha sido realizada terapêutica prévia, em contexto adjuvante, com antraciclinas ou taxanos, estas são opções de primeira linha.⁹

Nas doentes *taxanos-naive* e com CMM refratário às antraciclinas ou com toxicidade cumulativa para as mesmas, os regimes baseados em taxanos são o tratamento de escolha.⁹ No entanto, existem outras alternativas, nomeadamente a capecitabina (anti-metabólito) e a vinorelbina (inibidor dos microtúbulos não-taxano), principalmente quando a evicção da alopecia é uma prioridade para a doente.⁹

Nas doentes previamente expostas a antraciclinas e a taxanos (quer em tratamento adjuvante quer em contexto de

doença metastática), e que não necessitam de terapêutica combinada, a capecitabina em monoterapia é uma possibilidade,^{9,104} dada a sua eficácia e facilidade de administração por via oral.¹⁰⁵ A gemcitabina (anti-metabólito), cisplatina e carboplatina (agentes alquilantes), vinorelbina, irinotecano (inibidor da topoisomerase I) e as antraciclinas lipossomais não estão especificamente aprovadas para esta indicação mas são, frequentemente, usadas na prática clínica.¹⁰² Como alternativas possíveis existem dois outros fármacos aprovados para esta população de doentes, o eribulin (inibidor dos microtúbulos não-taxano) e o ixabepilone (inibidor dos microtúbulos, análogo do *epothilone B*).¹⁰²

Pode ser considerado o retratamento com taxanos, em primeira linha para a doença metastizada, após ter sido usado em contexto adjuvante, particularmente se decorrido um ano ou mais de sobrevida livre de doença.¹⁰⁶ O retratamento com antraciclinas é limitado pelo risco de cardiotoxicidade cumulativa, sendo preferidas outras alternativas.

A duração, o número de regimes quimioterápicos e a decisão de cessar a terapêutica devem ser adaptados a cada doente.^{107,108} Uma meta-análise¹⁰⁹

concluiu que a quimioterapia de longa duração está associada a um aumento marginal da SG e a uma SLP substancialmente mais prolongada do que o uso de um número certo de ciclos e retratamento na progressão. Assim, foi proposto que a quimioterapia seja usada até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.¹⁰⁹

Agentes dirigidos ao osso

As metástases ósseas são predominantemente osteolíticas, podendo causar complicações como dor óssea, hipercalcemia e vários outros eventos relacionados com o esqueleto (ERE).¹¹⁰ Os ERE incluem a necessidade de cirurgia ou radioterapia paliativa, fraturas patológicas e compressão medular, que podem resultar em parestesias, incontinência e paralisia.¹¹¹ Estes eventos causam diminuição significativa da qualidade de vida das doentes, da independência funcional e da mobilidade.¹¹²

As células tumorais afetam os ossos ao libertarem proteínas relacionadas com a hormona paratiroide (PrPTH) e outras citocinas, e fatores de crescimento que estimulam os osteoblastos a produzir ligante ativador do recetor do fator nuclear kappa beta (RANKL). O RANKL liga-se ao RANK, expresso na superfície

dos precursores dos osteoclastos, estimulando a sua diferenciação e ativação. Os osteoclastos reabsorvem o osso e libertam uma variedade de citocinas e fatores de crescimento que estimulam uma secreção adicional de PrPTH e outros fatores pelas células tumorais, criando um ciclo vicioso.¹¹⁰

Os agentes dirigidos ao osso (bifosfonatos e o denosumab) têm o potencial de quebrar este ciclo e prevenir a perda óssea¹¹⁰, podendo ser usados em combinação com outras terapêuticas sistêmicas.¹¹³⁻¹¹⁵ Estes fármacos reduzem o risco e retardam o aparecimento de ERE, melhorando a qualidade de vida das doentes, mas não parecem afetar a sobrevida global.¹¹⁴

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sugere a iniciação da terapêutica apenas quando há evidência de metástases ósseas (destruição óssea nas radiografias, TC ou RM), mesmo em doentes assintomáticas.¹¹⁴

Os bifosfonatos são análogos estruturais do pirofosfato endógeno que se ligam à hidroxiapatite da matriz mineral do osso, inibindo a ação dos osteoclastos.¹¹⁶ Os estudos têm evidenciado que estes fármacos reduzem significativamente a incidência de ERE em comparação com placebo^{113,117}, além de terem efeito na palição da dor e

melhoria da qualidade de vida.¹¹⁸ Os bifosfonatos intravenosos (por exemplo, o pamidronato e o ácido zoledrónico) estão recomendados para as doentes com metástases ósseas (especialmente se líticas e/ou em ossos de suporte de peso) para as quais se prevê sobrevida de pelo menos 3 meses, e, se os níveis de creatinina forem inferiores a 3,0 mg/dL.¹⁴ O ácido zoledrónico pode ter vantagem em relação ao pamidronato nas metástases líticas.¹¹⁹ De modo geral, os bifosfonatos são bem tolerados, mas podem surgir complicações como reações de fase aguda, insuficiência renal, hipocalcemia, inflamação ocular e osteonecrose da mandíbula (ONM). Esta última complicação também foi relatada com o uso de denosumab. Os procedimentos dentários e a saúde oral precária são fatores de risco para ONM, pelo que nas doentes propostas para terapêutica com agentes dirigidos ao osso, está recomendada a realização de exames dentários, previamente ao início da terapêutica, a manutenção de uma boa higiene oral, bem como a evicção de procedimentos odontológicos invasivos, sempre que possível.¹¹⁴

O denosumab é um agente terapêutico dirigido aos osteoclastos, novo e eficaz. Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humanizado,

administrado por via subcutânea (120 mg a cada 4 semanas), que neutraliza o RANKL. Ao inibir a via de sinalização do RANKL, afeta a formação, a sobrevivência e função dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea.^{120,121} No estudo randomizado, conduzido por Stopeck et al¹¹¹, este fármaco foi bem tolerado e mostrou ser superior ao ácido zoledrónico a retardar ou prevenir o risco de ERE. Possui as vantagens adicionais de ser administrado por via subcutânea e de não requerer monitorização da função renal, sendo uma boa opção para doentes com insuficiência renal.¹¹¹

Nas doentes sob terapêutica com agentes dirigidos ao osso e, na ausência de contraindicações, está recomendada a suplementação com vitamina D e cálcio oral para promover a saúde óssea e diminuir o risco de hipocalcemia induzida pela inibição dos osteoclastos.¹¹⁴

Novas terapêuticas como o dasatinib, inibidor da tirosina cinase da família do sarcoma, estão em investigação. Dados pré-clínicos demonstraram que a tirosina cinase da família do sarcoma regula a função dos osteoclastos e está envolvida em cascatas de sinalização importantes para a formação da zona de selagem entre o osteoclasto e a matriz óssea, necessária para a reabsorção óssea.¹²²

Os inibidores da catepsina K são outra classe de agentes sob investigação. A catepsina K é uma proteinase, secretada por osteoclastos, que degrada o osso. É também produzida pelas células tumorais, que metastizam para o osso, promovendo a invasão.¹²³

AValiação da resposta ao tratamento e seguimento

A avaliação da resposta faz-se pela pesquisa de sintomas, exame físico, testes laboratoriais (como hemograma, função hepática, fosfatase alcalina, cálcio e marcadores tumorais) e repetição dos exames de imagem inicialmente alterados para comparação. Está recomendada a avaliação a cada 2 a 4 meses para a hormonoterapia e a cada 2 a 4 ciclos para a quimioterapia. Os marcadores tumorais (como o CA 15-3 e/ou CEA), se inicialmente elevados podem ser úteis, particularmente em doentes com doença metastática não mensurável.⁷ Contudo a alteração dos marcadores tumorais, isoladamente, não deve ser o único fator determinante da decisão terapêutica.⁷

O principal objetivo da avaliação é excluir doença progressiva, principalmente em doentes para as quais existam outras opções terapêuticas ou naquelas que manifestam efeitos secundários significativos. O intervalo entre as avaliações é definido de acordo com as

necessidades clínicas da doente e a agressividade da doença, podendo ser prolongado no caso de doença indolente e respostas duradouras.⁷

As doentes devem ser observadas com a frequência necessária para a melhor palição dos sintomas e manutenção da qualidade de vida. Normalmente corresponde a cada 2 a 4 meses para a hormonoterapia e antes de cada ciclo de quimioterapia, com avaliação dos efeitos tóxicos e contagens sanguíneas. Se houver suspeita de progressão (agravamento ou aparecimento de novos sinais/sintomas e/ou aumento significativo dos marcadores tumorais) a avaliação da resposta deve ser realizada imediatamente. É fundamental que sejam prestados esclarecimentos às doentes e cuidadores sobre o plano de cuidados, o propósito dos diferentes tratamentos, os efeitos laterais e o seu potencial impacto sobre o bem-estar funcional, emocional e social da doente.⁷

CURA DO CARCINOMA DA MAMA METASTIZADO

A maioria dos CMM é considerada incurável. Contudo, tem sido levantada a possibilidade de *cura* dados os resultados promissores do tratamento local na abordagem do tumor primário e das metástases à distância.³⁴ Além disso, a

introdução de novas terapêuticas sistémicas mais eficazes, como os agentes citotóxicos (taxanos, vinorelbina, capecitabina, gemcitabina, antraciclinas lipossomais, etc.), agentes endócrinos (inibidores da aromatase de terceira geração e fulvestrant) e terapêuticas dirigidas (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) tem melhorado a sobrevida das doentes com CMM.³⁴ O prognóstico tem melhorado ao longo do tempo, com o risco de morte a diminuir 1 a 2% a cada ano.¹²⁴⁻¹²⁶ Cerca de 5 a 10 % das doentes sobrevive mais de 5 anos e 2 a 5 % tornam-se sobreviventes a longo prazo.³³

A definição de *cura* do cancro ainda não está unanimemente definida. Alguns autores sugerem que a *cura* implica a erradicação das células cancerígenas, permitindo uma esperança de vida normal, sem ameaça de recorrência e sem sintomas relacionados com o cancro. Pelo contrário, outros consideram que a *cura* não significa necessariamente a destruição da totalidade das células malignas, mas sim tornar a doença inócua (sem efeitos adversos clinicamente significativos) por períodos de tempo prolongados.^{34,127} A resposta completa e a sobrevida livre de progressão a longo prazo têm sido usadas como substitutos para *cura* no CMM.³⁴

A doença oligometastática constitui

um subgrupo distinto do CMM.³⁴ No estudo conduzido por Kobayashi e colaboradores¹²⁷ foram avaliadas doentes tratadas, em primeira linha, com terapêutica sistémica, sendo que as que obtiveram uma resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) foram posteriormente tratadas com terapêutica local, para manter a RC ou induzir ausência de evidência de doença. Os autores concluíram que a doença oligometastática é um subgrupo com prognóstico a longo prazo superior ao do CMM disseminado, com probabilidade de alcançar a cura clínica (ausência de evidência de doença a longo prazo).¹²⁷

Hanrahan e colaboradores¹²⁸ analisaram doentes com doença oligometastática, que numa primeira fase, foram tratadas com uma abordagem local radical (cirurgia e/ou radioterapia) do tumor primário e das metástases e que, posteriormente receberam tratamento adjuvante sistémico. Neste estudo, foram avaliados 285 casos com um período médio de observação de 212,5 meses. A taxa de sobrevida global média foi de 87 meses, com SG de 56%, 42%, e 26% aos 5, 10, e 20 anos, respectivamente. A média do tempo de sobrevida livre de recidiva (SLR) foi 42 meses, com taxas de SLR de 41%, 34%, e 26% aos 5, 10, e 20 anos, respetivamente. 10,8% das

doentes permaneceram livres de doença por mais de 20 anos.¹²⁸

Estes dados sugerem que a doença oligometastática, apesar de representar apenas uma minoria de doentes (1 a 3%), é suscetível de beneficiar de uma abordagem multidisciplinar mais agressiva e potencialmente curativa.³⁴ Esta abordagem deve incluir o tratamento da doença macroscópica (cirurgia e/ou radioterapia) e da doença microscópica (terapêutica sistémica).³³

Para além da doença oligometastática existem várias outras características comuns às doentes com maior probabilidade de beneficiar com uma abordagem potencialmente curativa: idade jovem, bom estado geral, reserva funcional adequada, intervalo livre de doença extenso antes da recorrência e carga tumoral sistémica reduzida.³³

Os dados disponíveis sobre o potencial curativo de alguns cancros da mama metastizados são de estudos de cariz retrospectivo, sendo necessária a realização de estudos prospetivos para melhor determinar o papel da abordagem curativa. O cancro da mama metastizado nem sempre é uma sentença de morte.³³

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, atualmente com 67 anos, sem antecedentes

patológicos pessoais ou familiares relevantes. Em 1994, foi-lhe diagnosticado um carcinoma dutal invasor da mama esquerda no estadio T2N0M0 G2. Recetores de estrogénio e progesterona negativos. O tratamento consistiu na mastectomia radical modificada seguida de radioterapia da parede torácica na dose total de 50 Gy.

Após 13 anos (junho de 2007) apresentou um quadro de ascite cuja citologia revelou células neoplásicas compatíveis com carcinoma da mama. A investigação para tumor primário foi negativa e não apresentava complexo de massas. A revisão dos recetores hormonais e HER2 na peça operatória confirmou que eram negativos. Em consulta de grupo oncológica multidisciplinar foi decidido tratamento com quimioterapia (docetaxel e epirrubicina), tendo realizado 9 ciclos, que terminou a 28 de dezembro de 2007.

Desde dezembro de 2007 até à data atual mantém vigilância clínica e imagiológica sem evidência de doença oncológica e com PS ECOG 0.

DISCUSSÃO

A doente do caso clínico descrito revelou metastização para a cavidade abdominal (carcinomatose peritoneal), 13 anos após tratamento com intenção

curativa de um carcinoma dutal invasor da mama.

Apresentou-se com ascite de grande volume com repetidas citologias positivas para células de adenocarcinoma. A investigação exaustiva de segunda neoplasia, recidiva local do carcinoma da mama e a pesquisa de outros locais de metastização foi negativa. A investigação para carcinoma primário do ovário ou peritoneu foi negativa.

Após revisão das lâminas do carcinoma dutal da mama diagnosticado há 13 anos concluiu-se que se tratava de metastização peritoneal de carcinoma da mama triplo negativo, sem complexo de massas. Como os recetores hormonais e HER2 eram negativos não teve indicação para hormonoterapia ou terapêutica dirigida ao HER2.

Nesta fase, uma vez que era triplo negativo, levantou-se a discussão se a doente deveria ser tratada com quimioterapia em monoterapia, ou mais agressivamente com poliquimioterapia. Tendo em conta que a doente tinha bom estado geral (PS ECOG - 0), sem comorbilidades, baixa carga tumoral e idade relativamente baixa, optou-se por uma quimioterapia mais agressiva com epirrubicina e docetaxel apesar de não ser possível a ressecção da doença macroscópica numa primeira fase ou após

tratamento sistêmico. A doente alcançou a remissão completa, que mantém há mais de 5 anos, após terminar a terapêutica.

Embora a percentagem dos casos de carcinoma da mama metastizados que é possível curar seja relativamente pequena, a atitude terapêutica deve ser sempre discutida multidisciplinarmente e com a doente. O estado geral da doente, carga tumoral, comorbilidades, possibilidade de ressecção de toda a doença macroscópica e terapêuticas sistêmicas disponíveis devem ser consideradas para o plano terapêutico.

A literatura destaca que apenas as doentes com oligometástases são potenciais candidatas à *cura*. Esta doente apesar de não ter uma lesão metastática ressecável, uma vez que apresentava carcinomatose peritoneal, entrou em remissão com a quimioterapia, o que levanta a hipótese se haverá possibilidade de *cura* apenas com terapêutica sistêmica.

CONCLUSÃO

Apenas uma pequena proporção das doentes com cancro da mama apresenta metastização à distância no momento do diagnóstico, porém, 20 a 50%, das previamente tratadas com intenção curativa, desenvolve doença metastática. O osso, o pulmão, o fígado e o cérebro são, por ordem decrescente, os locais

mais frequentemente acometidos, embora outros locais como o peritoneu também possam ser afetados.

O tratamento do CMM é complexo e desafiante. Ao contrário do cancro em fase precoce, para o qual existe elevado nível de evidência para a maioria das opções terapêuticas, no CMM há poucos *standards* terapêuticos, principalmente após o tratamento de primeira linha. A terapêutica adjuvante prévia e os mecanismos de resistência associados tornam ainda mais difícil a abordagem do CMM. O plano terapêutico depende de fatores relacionados com a doença (clínicos e biológicos), bem como de fatores relativos à doente.

Na maioria dos casos o tratamento é paliativo, sem potencial curativo, baseando-se em terapêutica sistêmica (quimioterapia, hormonoterapia e/ou terapêuticas dirigidas) e em medidas de suporte. Nos últimos anos houve importantes avanços na investigação, conduzindo ao desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos, agentes dirigidos e hormonais, o que tem melhorado a sobrevida livre de progressão e global. Além disso, numa pequena percentagem de doentes com oligometástases, a abordagem multidisciplinar agressiva, pode resultar em controlo prolongado da doença e mesmo

na *cura*. Esta abordagem potencialmente curativa associa o tratamento sistémico da doença microscópica ao tratamento local da doença macroscópica (com a remoção do tumor primário e/ou lesões metastáticas isoladas).

Atualmente é difícil afirmar que as doentes com CMM possam ser curadas. A *cura* nesta situação é bastante controversa, sendo necessários estudos prospetivos randomizados para determinar o verdadeiro benefício de uma abordagem agressiva com intenção curativa.

ABREVIATURAS

AJCC- *The American Joint Committee on Cancer*

ASCO- *American Society of Clinical Oncology*

CMM- cancro da mama metastizado

EMA- *European Medicines Agency*

ERE- eventos relacionados com o esqueleto

FDA - *Food and Drug Administration*

FISH - hibridização fluorescente *in situ*

HER 1/2/3/4- recetor 1/2/3/4 do fator de crescimento epidérmico humano

IA- inibidores da aromatase

ICT- irradiação cerebral total

IHQ- imuno-histoquímica

LHRH - hormona libertadora da hormona luteinizante

NCCN- *National Comprehensive Cancer Network*

ONM- osteonecrose da mandíbula

PET/CT- tomografia por emissão de positrões / tomografia computadorizada

PrPTH- proteínas relacionadas com a hormona paratiroide

RANKL- ligante ativador do recetor do fator nuclear kappa beta

RANK-recetor do fator nuclear kappa beta

RC- resposta completa

RE- recetores de estrogénio

RH- recetores hormonais

RM- ressonância magnética

RP- recetores de progesterona

RP- resposta parcial

SG- sobrevida global

SLP- sobrevida livre de progressão

SLR – sobrevida livre de recidiva

SNC – sistema nervoso central

TC -tomografia computadorizada

T-DM1- ado-trastuzumab emtansine

TNM- *tumor, nodes, metastasis* (tumor, gânglios linfáticos, metástases)

TR- taxa de resposta

TRG- taxa de resposta global

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Franklim Marques o seu contributo científico, a sua disponibilidade e o seu empenho na realização deste trabalho.

Agradeço ao Luís, à Liliana e à minha família pelo apoio que me deram.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90
2. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol* 2012 Jun;36(3):237-48.
3. Lippman ME. Breast Cancer. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed: McGraw 2011. p. 754-63
4. GLOBOCAN. 2008. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp> (acedido em 12 outubro 2012)
5. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 27; 353(17):1784-92.
6. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Euroscreen Working Group. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:33-41
7. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-9.
8. Lu J, Steeg PS, Price JE, Krishnamurthy S, Mani SA, Reuben J, et al. Breast Cancer Metastasis: Challenges and Opportunities. *Cancer Res* 2009 Jun 15; 69(12):4951-3.
9. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast*. 2012 Jun;21(3):242-52.
10. El Saghir NS, Tfayli A, Hatoum HA, Nachev Z, Dinh P, Awada A. Treatment of metastatic breast cancer: State-of-the-art, subtypes and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011 Dec;80(3):433-49
11. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles &*

Practice of Oncology. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011

12. Kobayashi T. From improved survival to potential cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2012 Jul;19(3):187-90.

13. Khodari W, Sedrati A, Naisse I, Bosc R, Belkacemi Y. Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Jan 28. pii: S1040-8428(12)00251-X

14. Carlson RW, Allred C, Anderson BO, Burstein HJ, Edge SB, Farrar WB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer. Version 2.2013. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (acedido a 23 de Março de 2013)

15. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/ computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess* 2010 Oct;14(50):1-103

16. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Lück HJ, Tjan-Heijnen VC et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breastcancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*. 2013 Aug;39(5):457-65

17. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2601-8

18. Edge S.B, Byrd D.R, Compton C.C, Fritz AG. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed Springer; 2010; 347–67

19. Ohno S, Tanaka K, Koga C, Nishimura S, Yamaguchi H, Kawaguchi H, et al. Can patients with metastatic breast cancer be cured after introduction of newer and more effective agents? *Breast Cancer*. 2012 Jul;19(3):212-7

20. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol*. 2012 Dec;29(5):3282-90

21. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May;115(1):7-12

22. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002; 132:620–7.

23. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2743-9
24. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2007 Dec;14(12):3345-51
25. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol.* 2007 Aug;14(8):2187-94
26. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15: 3384–95.
27. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg.* 2008 May;247(5):732-8
28. McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, Meade T, Cox CE, Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg.* 2009 Oct;198(4):511-5
29. Ruiterkamp J, Ernst MF, Van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC.. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Nov;35(11):1146-51
30. Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, et al. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast.* 2011 Dec;20(6):548-54.
31. Ali D, Le Scodan R. Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):9-16
32. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 70:163-169, 1986
33. Cheng YC, Ueno NT. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2012 Jul;19(3):191-9
34. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al.

International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102:456–63.

35. Jakobs TF, Hoffmann RT, Schrader A, Stemmler HJ, Trumm C, Lubienski A, et al. CT-guided radiofrequency ablation in patients with hepatic metastases from breast cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009; 32(1):38–46.

36. Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, Theodoulou M, Covey AM, Brody LA, et al. Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Oct; 189(4):883-9.

37. Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2008;19:16–27.

38. Bodmer A, Castiglione-Gertsch M. Role of hormonal manipulations in patients with hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011 Sep;47 Suppl 3:S28-37.

39. Colleoni M, Gelber S, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-

negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4141–9.

40. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343–53

41. Klijn JG, Beex LV, Duchateau L, Mauriac L, van Zijl JA, Veyret C, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:903.

42. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16:994–9.

43. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan SC, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28:3917.

44. Park IH, Ro J, Lee KS, Kim EA, Kwon Y, Nam BH, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol* 2010 Jun 1;28(16):2705-11
45. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 1285-91.
46. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2596-606.
47. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-90.
48. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009
49. Ellis M, Naughton MJ, Ma C. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive breast cancer: Endocrine therapy. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-breast-cancer-endocrine-therapy?source=search_result&search=metastatic+breast+cancer&selectedTitle=4~82 (acedido em 20 de fevereiro 2013).
50. Chien AJ, Goss PE. Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5305-5312, 2006.
51. Buzdar AU. Fulvestrant – a novel estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer. *Drugs Today (Barc)* 2008;44:679-92.
52. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-13.

53. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):503
54. Macedo LF, Sabnis GJ, Goloubeva OG, Brodie A. Combination of anastrozole with fulvestrant in the intratumoral aromatase xenograft model. *Cancer Res* 2008;68:3516–22
55. Bergh J, Jonsson P, Lidbrink E, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1919-1925.
56. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-444.
57. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2009 Nov;20(11):1771-85.
58. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Occelli M, Bertolotti L, Castiglione F, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005;69:471–7.
59. Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011 Apr;23(3):209-15.
60. Baselga J, Campone M, Piccart M, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):520-9
61. EMA. Afinitor. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/smops/Positive/human_smop_000381.jsp&mid=WC0b01ac058001d12. (acedido a 25 de Março)
62. Nielsena DL., Kümler I, Palshof J, Anderssonb M. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Breast.* 2013 Feb;22(1):1-12.
63. Awada A, Bozovic-Spasojevic I, Chow L. New therapies in HER2-positive

breast cancer: A major step towards a cure of the disease? *Cancer Treat Rev.* 2012 Aug; 38(5):494-504.

64. Stopeck AT, Brown-Glaberman U, Wong HY, Park BH, Barnato SE, Gradishar WJ, et al. The role of targeted therapy and biomarkers in breast cancer treatment. *Clin Exp Metastasis Clin Exp Metastasis.* 2012 Oct; 29(7):807-19

65. Goel S, Chirgwin J, Francis P, Stuart Harris R, Dewar J, Mileskin L, Snyder R, Michael M, Koczwara B. Rational use of trastuzumab in metastatic and locally advanced breast cancer: Implications of recent research. *Breast.* 2011 Apr; 20(2):101-10.

66. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010 Jan 1; 28 (1):92-8

67. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:118-145.

68. Mass RD, Press MF, Anderson S. Evaluation of clinical outcomes

according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005.

69. Rosen LS, Ashurst HL, Chap L. Targeting signal transduction pathways in metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Oncologist* 2010; 15: 216-35

70. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61:4744-9.

71. Junttila TT, Akita RW, Parsons K, Fields C, Lewis Phillips GD, Friedman LS et al. Ligand-independent HER2/HER3/ PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell* 2009; 15:429-40

72. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009; 69:9330-6.

73. Seidman A, Berry DA, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly

compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649

74. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):965-72

75. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodun D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2786-92.

76. Schaller G, Bangemann N, Weber J, Kleine-Tebbe A, Beisler GK, Conrad B, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Suppl* 16 2005;23

77. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, Odagiri H, Yamamoto C, Nagumo Y. A

phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Mar;61(3):509-14.

78. Sawaki M, Ito Y, Tada K, Mizunuma N, Takahashi S, Horikoshi N, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in heavily pretreated patients with HER-2 / neu - overexpressing metastatic breast cancer. *Tumori* 2004 Jan-Feb; 90(1):40-3.

79. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 Feb 1; 20(3):719-26.

80. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1215-21.

81. FDA. Pertuzumab. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm307592.htm> (acedido em 25 Março 2013)

82. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic

breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109-19.

83. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1999 e 2006.

84. Pegram M, Liao J. Trastuzumab treatment in multiple lines: current data and future directions. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(1):10e8.

85. Opdam FL, Guchelaar HJ, Beijnen JH, Schellens JH. Lapatinib for advanced or metastatic breast cancer. *Oncologist* 2012; 17(4): 536-42.

86. Greil R, Borstnar S, Petrakova K, Marcou Y, Pikiel J, Wojtukiewicz MZ, et al. Combination therapy of lapatinib and capecitabine for ErbB2- positive metastatic or locally advanced breast cancer: results from the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) in Central and Eastern Europe. *Onkologie*. 2011;34(5):233-8..

87. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase

III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15:924-934.

88. Metro G, Foglietta J, Russillo M, Stocchi L, Vidiri A, Giannarelli D, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2- positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol*. 2011;22:625-630.

89. Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N, et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases: the UK experience. *Br J Cancer*. 2010 Mar 16; 102 (6):995- 1002.

90. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8; 367(19):1783-91.

91. Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol*. 2013 Mar; 9(3):319-26.

92. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2 - positive, trastuzumab-refractory metastatic breast

cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1124-30.J.

93. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, Storniolo AM, Sledge G., Baselga J, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008

94. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1138-44.

95. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012 May 10;30(14):1594-600

96. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive

metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009 Nov 20; 27(33):5529-37.

97. Johnston S, Pippin J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Nov; 27(33):5538-46.

98. Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azambuja E, et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *J Oncol*. 2012 Sep;417673.

99. Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004 Jul 1;22(13):2587-93

100. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in

metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004 Aug 15; 101(4):704-12

101. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, M. Ramirez, L. Perez, G. Cervantes et al. Capecitabine and taxanes in patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:20s.

102. Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in Patients with Anthracycline and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer: An Overview. *Curr Breast Cancer Rep.* 2013 Mar 1;5(1):42-50.

103. Ayoub JP, Verma Sh, Verma S. Advances in the management of metastatic breast cancer: options beyond first-line chemotherapy. *Curr Oncol.* 2012 Apr;19(2):91-105

104. Rivera E. Management of Metastatic Breast Cancer: Monotherapy Options for Patients Resistant to Anthracyclines and Taxanes. *Am J Clin Oncol.* 2010 Apr; 33(2):176-85.

105. Roché H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Ann Oncol.* 2011 May; 22(5):1000-10.

106. Palmieri C, Krell J, James CR, Harper-Wynne C, Misra V, Cleator S et

al. Rechallenging with anthracyclines and taxanes in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Oct;7(10):561-74

107. Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C, Bernard C, Ferreira F, Piccart MJ. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol* 2002 Feb ;13 (2):197-207.

108. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *J Clin Oncol* 2011 Feb 1;29(4):456-63

109. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1; 29(16):2144-9.

110. Lee B, Higgins MJ, Goss P. Denosumab and the current status of bone-modifying drugs in breast cancer. *Acta Oncologica*, 2012 Feb;51(2):157-67.

111. Stopeck, A. T, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the

treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 10;28(35):5132-9.

112. Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A et al Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer* 2008 Aug;16(8):879-89

113. Wong MH, Stockler MR, Pavlakakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD003474.

114. Van P, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of clinical oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 20;29(9):1221-7.

115. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal *Ann Oncol* 2011 Dec;22(12):2546-55.

116. Clemons M, Gelmon KA, Pritchard KI, Paterson AH. Paterson. Bone-targeted agents and skeletal-related events in breast cancer patients with bone

metastases: the state of the art. *Curr Oncol.* 2012 Oct;19(5):259-68

117. Gordon DH. Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates for patients with breast cancer metastatic to bone: a review of randomized, double-blind, phase III trials. *Clin Breast Cancer* 2005 Jun;6(2):125-31

118. Costa L, Major PP. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. *Nat Clin Pract Oncol* 2009 Mar;6(3):163-74.

119. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004 Jan 1;100(1):36-43.

120. Yee A.J, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging* 2012;7:331-8.

121. Clemons M, Gelmon KA, Pritchard KI, Paterson AH. Bone-targeted agents and skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases: the state of the art. *Curr Oncol.* 2012 Oct;19(5):259-68

122. Destaing O, Sanjay A, Itzstein C, Horne WC, Toomre D, De Camilli P, et al. The tyrosine kinase activity of c-Src regulates actin dynamics and organization

of podosomes in osteoclasts. *Mol Biol Cell* 2008; Jan;19(1):394-404.

123. Le Gall C, Bonnelye E, Clézardin P. Cathepsin K inhibitors as treatment of bone metastasis. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; Sep;2(3):218-22

124. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005; Oct 15;104(8):1742-50.

125. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3302-8.

126. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer*. 2004 Jan 1;100(1):44-52

127. Kobayash T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K et al, Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012 Jul;19(3):218-37.

128. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. *Cancer*. 2005 Sep 15;104(6):1158-71